FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1934

THÈSE 59 No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

David LÖBEL

De la Faculté de Médecine de Paris
Interne des Hospices Civils de Chalon-sur-Saône
Né le 10 Août 1909 à Bosance (Roumanie)

ÉTUDE CLINIQUE ET HÉMATOLOGIQUE DU CANCER MYÉLOÏDE DU CRÂNE A FOYERS MULTIPLES CHEZ L'ENFANT

(Myélocytome, Myélosarcome, Chlorome)

Président : M. NOBÉCOURT *Professeur*,

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, Boulevard Saint-Germain, 93

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1934 — No —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

David LÖBEL

De la Faculté de Médecine de Paris
Interne des Hospices Civils de Chalon-sur-Saône
Né le 10 Août 1909 à Bosance (Roumanie)

ÉTUDE CLINIQUE ET HÉMATOLOGIQUE DU CANCER MYÉLOÏDE DU CRÂNE A FOYERS MULTIPLES CHEZ L'ENFANT

(Myélocytome, Myélosarcome, Chlorome)

Président : M. NOBÉCOURT *Professeur*,

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, Boulevard Saint-Germain, 93

1934

LE DOYEN..... G. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT. CUNÉO. GRÉGOIRE. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE. MAUCLAIRE. MULON. VERNE.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE . Neurologie et Psychiatrie
AUBERTIN ..... Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
BROCQ..... Pathologie chirurgicale.
BRULÉ ..... Pathologie médicale.
BUSQUET ..... Pharmacologie.
CADENAT..... Pathologie chirurgicale.
CATHALA..... Pathologie médicale
CHABROL..... Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT Physiologie.
CHAVALLIER .. Pathologie médicale.
DOGNON..... Physique.
DONZELOT ..... Pathologie médicale.
ÉCALLE ..... Obstétrique.
FEY ..... Urologie.
GASTINEL ..... Bactériologie.
GATELLIER .... Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
GIROUD ..... Histologie.
HALPHEN ..... Oto-rhino-laryngologie.
HARVIER..... Pathologie médicale.
HAZARD ..... Pharmacologie.
HUGUENIN .... Anatomie pathologique.
HUTINEL ..... Pathologie médicale.
JOANNON ..... Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) .. Chimie biologique.
LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
LIAN ..... Pathologie médicale.
MONDOR ..... Pathologie chirurgicale.
MOREAU ..... Pathologie médicale.
MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
MOURE ..... Pathologie chirurgicale.
OBERLING..... Anatomie pathologique.
OLIVIER..... Anatomie.
PIÉDELIÉVRE . Médecine légale.
PORTES ..... Obstétrique.
QUÉNU ..... Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils .... Physiologie.
SANNIE..... Chimie biologique.
SÉZARY ..... Dermatologie et syphiligraphie.
TROISIER ..... Pathologie expérimentale et comparée.
VALLERY-RADOT (Pasteur)..... Pathologie médicale.
VAUDESCAL .... Obstétrique.
VELTER ..... Ophtalmologie.
VIGNES ..... Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LEQUEUX ..... Obstétrique.
LEROUX..... Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERER .... Histologie.
ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DU COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
N...	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	GUÉNIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE ADORÉE

Avec l'expression de toute ma tendresse.

A MON PÈRE

A MON FRÈRE

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

Professeur de Clinique Médicale Infantile
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a fait le grand honneur d'en accepter la présidence.

Qu'il veuille bien recevoir l'hommage respectueux de toute notre gratitude et reconnaissance.

A Monsieur le Docteur GOUYEN

Chef de Clinique Médicale Infantile

Qui nous a guidé dans l'élaboration de cette thèse par ses bienveillants conseils.

En témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre amical attachement.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A NOS MAITRES DES HOSPICES CIVILS
DE CHALON-SUR-SAÔNE

AVANT-PROPOS

Le *cancer myéloïde du crâne, à foyers multiples*, encore appelé « chlorome » ou *cancer vert d'Aran* », constitue, chez l'enfant, une affection très rare et à la vérité fort curieuse. Son expression clinique est aujourd'hui bien connue, mais sa nature par contre reste encore très discutée et c'est là ce qui fait tout l'intérêt de la question.

Nous avons eu récemment l'occasion d'en observer un cas dont nous avons pu suivre toute l'évolution dans le service de la Clinique Médicale Infantile. A son propos, Monsieur le Professeur Nobécourt a consacré une leçon à l'étude des « tumeurs cancéreuses multiples des os du crâne », que nous avons suivie avec le plus grand intérêt et qui nous a été un guide précieux dans le travail que nous avons tenté ici.

Que M. le Pr. Nobécourt veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour nous avoir inspiré cette thèse et nous avoir fait le grand honneur d'en accepter la présidence.

INTRODUCTION

Avant d'aborder l'étude clinique de ce sujet, nous essaierons d'en définir la nature, nous inspirant pour cela des travaux de MM. Masson et Wolf sur le cancer.

Le *cancer myéloïde du crâne* est une affection caractérisée par le développement de tumeurs multiples au niveau des os du crâne et de la face et qui s'accompagne de modifications quantitatives et qualitatives des constituants normaux du sang, soit surtout dans le sens de la leucémie aiguë ou aleucémique, soit dans celui de l'anémie grave, pernicieuse, hypoplastique ou aplastique. La coloration verte de ces tumeurs, qui avait frappé les anciens auteurs et leur a fait donner le nom de *chlorome* (du grec) χλρος = vert) ou *cancer vert* (Aran, 1854), n'est nullement constante, ni pathognomonique. Au point de vue anatomopathologique, le chlorome est une tumeur atypique développée aux dépens du tissu myéloïde de la moelle osseuse des os spongieux (crâne, face, rachis, côtes, sternum). Suivant la malignité plus ou moins prononcée du processus néoplasique nous distinguons 2 variétés de cancer myéloïde :

1° Le *Myélocytome* ou *Myélome multiple*. Ce sont

des tumeurs circonscrites, ordinairement multiples, exclusivement intraosseuses, tumeurs malignes creusant l'os, mais limitées par le périoste et qui n'envahissent pas les tissus voisins, ne donnent pas des métastases ganglionnaires ou viscérales.

2° Le *Myélosarcome* ou *Sarcome myéloïde*, dont l'aspect macroscopique est identique au précédent, mais avec infiltrations dans les tissus voisins et métastases ganglionnaires, sanguines et viscérales. C'est habituellement cette dernière variété qui est désignée sous le nom de chlorome, à cause de la coloration verte qui y est plus fréquente que dans les cas de myélocytome.

Nous verrons au chapitre d'anatomie pathologique les différences histologiques entre ces deux variétés. Il est bien entendu que cette distinction en myélocytome et myélosarcome n'a rien d'absolu et qu'il y a des nombreuses formes de transition entre ces deux variétés du même processus néoplasique.

OBSERVATIONS

Les 3 cas que nous rapportons ont fait l'objet de la leçon du 25 novembre 1933 de notre Maître, Monsieur le Professeur Nobécourt.

OBSERVATION I

(Malade observé personnellement dans le service de M. le Prof. Nobécourt)

P... Jean, âgé de 4 ans et 1 mois, entre dans le service, salle Bouchut, le 17 octobre 1933. Il est né à terme, le 29 août 1929, avec un poids de 4 kg. 250. Les parents sont bien portants. Le petit Jean ne présente rien de particulier dans son histoire jusqu'au milieu de septembre 1933.

A ce moment, sans cause apparente, l'état général fléchit progressivement : l'enfant perd l'appétit, il maigrit de 1 kg. 400 en 15 jours, son teint devient pâle, jaunâtre. On note des troubles du caractère : l'enfant est maussade, craintif, apathique, n'a plus d'entrain aux jeux. Au début d'octobre survient une tuméfaction de la paupière supérieure gauche, suivie d'une ecchymose. Les parents attribuent ce fait à une chute que l'enfant aurait fait de la hauteur de son lit, une dizaine de jours auparavant. A partir du 10 octobre l'enfant

P... Jean (Observation I)

fait de la fièvre et cette hyperthermie légère (38°) s'accompagne de douleurs peu intenses dans les membres inférieurs.

A son entrée à l'hôpital, le 17 octobre, l'enfant mesure 102 cm. et pèse 15 kg. 900. Sa température oscille entre 38° et 38° 5. A l'examen de l'enfant on est frappé par sa pâleur, l'aspect de son œil gauche et sa grosse tête. La pâleur des téguments est très marquée, la peau a une teinte jaune-verdâtre, mais il n'y a pas d'ictère, les muqueuses des conjonctives et des lèvres sont décolorées, les sclérotiques bleutées. Au niveau de l'œil gauche on remarque une exophtalmie légère, un élargissement de la fente palpébrale, de l'œdème et une ecchymose à la paupière supérieure. Il existe aussi une ecchymose linéaire le long du sillon palpébral de l'œil droit. A l'examen du fond d'œil, M. Monthus trouve de la stase papillaire à gauche et pose le diagnostic d'hématome de l'orbite gauche. L'œil droit paraît être normal. L'enfant n'a pas de troubles de la vision. La tête est augmentée de volume, on note une légère asymétrie de la face. La circulation veineuse est très apparente sur la région frontale gauche. A la palpation du crâne, on sent une légère saillie, molle et indolente dans la région temporale gauche, saillie limitée par un rebord osseux, donnant l'impression d'un céphalhématome de nouveau-né. La peau, qui la recouvre est normale. Au niveau du bregma on trouve une saillie osseuse étalée, les bosses occipitales sont très accusées. Dans les régions cervicales et inguinocrurales on note quelques petits ganglions banaux ; il n'y a pas de ganglions axillaires.

Le foie est légèrement augmenté de volume, il mesure 10 cm. sur la ligne mamelonnaire et dépasse le rebord costal d'un cm. La rate est percutable sur une étendue de 12 cm. sur 7 cm. ; son pôle inférieur est palpable.

Par ailleurs, l'examen de la bouche et du pharynx montre qu'il n'y a pas de taches ecchymotiques, ni d'hypertrophie du tissu lymphoïde. Poumons et cœur sont normaux,

une radiographie pratiquée le 19 octobre ne montre rien de particulier. On note de la tachycardie. le pouls est régulier, bien frappé, mais rapide à 140, malgré une température à 38°.

Les urines sont rares, 250 cc. par 24 heures, foncées, couleur acajou. Elles ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni sels biliaires, ni pigments biliaires, mais une notable quantité d'urobiline. Les selles sont normales et bien colorées.

Les réflexes sont normaux. L'intelligence semble intacte.

L'enfant est anorexique, triste et prostré.

Tel était son état à l'entrée, le 17 octobre. Depuis, sa température, reste irrégulière ; elle oscille entre 37° et 38°. On institue un traitement anti-anémique avec protoxalate de fer, extrait hépatique.

18 octobre. — On pratique une cutiréaction à la tuberculine, qui est négative et le sera aussi le 16 novembre.

21 octobre. — Le Bordet-Wassermann et le Hecht sont négatifs.

25 octobre. — La ponction lombaire ramène un liquide clair, qui contient 1 à 2 leucocytes par mmc., des traces d'albumine et 0 gr. 57 de glucose par litre. Le Bordet-Wassermann pratiqué dans le liquide céphalo-rachidien était négatif.

28 octobre. — L'ecchymose palpébrale s'atténue à gauche pour devenir plus apparente à droite. Le foie diminue de volume

31 octobre. — On pratique une transfusion sanguine de 200 grammes. L'enfant se recolore, devient plus souriant, moins craintif. Mais il ne s'agit que d'une amélioration passagère.

3 novembre. — L'enfant est très grognon. Il accuse une céphalée vive, tenace et paroxystique, qui lui arrache des pleurs et des cris, et une douleur moins intense au genou gauche. Il n'y a ni raideur de la nuque, ni signe de Kernig. On constate, en outre, que l'asymétrie faciale s'est accentuée

au profit de l'hémiface gauche. L'exophtalmie de l'œil gauche augmente, celle de l'œil droit devient plus apparente. L'ecchymose de la paupière supérieure gauche a disparu, mais celle de la paupière supérieure droite s'est accentuée et recouvre presque toute sa surface. La circulation veineuse s'exagère à gauche, apparaît et augmente rapidement à droite, pour descendre jusqu'à la base du nez. On découvre un volumineux ganglion sous-maxillaire à gauche. Il est indolent et assez dur à la palpation. La température oscille entre 37° et 38° 4.

4 novembre. — Première séance de radiothérapie, qui entraîne une petite poussée thermique : la température monte à 38°8, de 38° 4 qu'elle était la veille. L'enfant reste prostré toute la journée.

7 novembre. — La céphalée persiste, mais on constate alors un peu de raideur de la nuque, un signe de Kernig léger. La ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien hypertendu (35 cm. au manomètre de Claude), rougeâtre, franchement sanglant. Louche au moment de la ponction, il devient parfaitement limpide au repos. On y trouve du sang en abondance, 0 gr. 50 d'albumine et 0 gr. 70 de glucose par litre. C'est un liquide d'hémorragie méningée.

En outre, la tumeur temporale s'étend et gagne maintenant jusqu'à la région occipitale gauche. L'examen ophtalmoscopique montre un œdème papillaire bilatéral, mais plus marqué à gauche. La pâleur s'accentue et les téguments prennent un teint terreux. L'enfant continue à maigrir, les douleurs des membres inférieurs s'accentuent. On pratique à cette occasion toute une série de radiographies du squelette qui ne montrent rien de pathologique.

11 novembre. — Il n'y a plus de signes méningés.

14 novembre. — L'ecchymose de la paupière supérieure droite est diffuse, mais atténuée, une ecchymose discrète réapparaît sur la paupière supérieure gauche. L'exophtalmie augmente progressivement à gauche, la circulation

veineuse y est de plus en plus accentuée. D'autres ganglions sous-maxillaires apparaissent : ils sont fermes, mobiles, indolores, isolés les uns des autres. Trois petites vésicules d'herpès sont apparues à la partie moyenne du menton ; elles vont se dessécher les jours suivants. Les lèvres sont sèches, la langue est sale.

16 novembre. — On fait une nouvelle transfusion de sang de 200 grammes, bien supportée. Mais l'état général décline.

22 novembre. — L'état de l'enfant est lamentable. Il est très prostré, comme absent, crie dès qu'on le touche. Son aspect est hideux et inspire de la pitié. Les bosses craniennes ont grossi considérablement et sont devenues des véritables tumeurs. L'exophtalmie est bilatérale, très volumineuse, mais plus marquée à gauche, les ecchymoses palpébrales gagnent en surface. La circulation veineuse est très marquée. Les ganglions sous-maxillaires et cervicaux sont assez gros.

25 novembre. — L'enfant est toujours prostré. L'ecchymose palpébrale est plus marquée à droite, la circulation veineuse est très apparente dans les régions temporales des deux côtés et au front. La tumeur de la région temporale gauche a encore grossi, le rebord de l'orbite gauche est épaissi. On trouve une saillie moins marquée dans la région temporale droite, les bosses occipitales semblent épaissies. 3 ou 4 ganglions forment une masse volumineuse derrière la branche montante du maxillaire inférieur gauche. Ce sont des ganglions durs, indolents, ramollis par endroits. On retrouve des ganglions analogues mais moins volumineux dans les régions cervicales des deux côtés. Le foie est énorme, son bord, dur et tranchant, atteint l'ombilic. Il mesure 17 cm. sur la ligne mamelonnaire, avec un débord des fausses côtes de 8 cm. La rate est volumineuse et dépasse le rebord costal de 7 cm. Pâleur et amaigrissement se sont accentués. L'anorexie augmente. L'enfant ne voit plus du tout de son œil gauche, l'acuité visuelle de l'œil droit est supérieure à 1/10e, mais difficile à mesurer exactement.

En raison de son état général grave, l'enfant est repris par ses parents. La mort survient d'ailleurs quelques jours après.

Pendant le séjour du petit Jean à l'hôpital, des radiographies du crâne ont été pratiquées à deux reprises, le 24 octobre et le 22 novembre, et 4 examens du sang, faits le 21 et 27 octobre et le 8 et 22 novembre, sont venus confirmer le diagnostic de cancer myéloïde des os du crâne.

Les radiographies du crâne, prises de face et de profil, montrent des déformations importantes : La fontanelle antérieure est largement ouverte, les sutures fronto-pariétales nettement disjointes, la fontanelle postérieure est aussi ouverte. Les tables osseuses du crâne sont séparées sur toute leur étendue par un espace clair, surtout marqué au niveau du frontal, des pariétaux et de l'occipital. La table externe est plus épaisse en certains endroits. Ainsi dans les régions frontale et occipitale la couche osseuse semble doublée en dehors par une formation obscure plus où moins épaisse. Dans les régions frontale et pariétales l'os a un aspect nuageux.

Voici le résultat des examens de sang, pratiqués par le Dr Grodnitsky :

Numération globulaire	21 oct.	27 oct.	8 nov.	22 nov.
Globules rouges.....	2.850.000	2.240.000	2.226.000	1.350.000
Globules blancs.....	4.700	5.300	4.560	9.100
Hémoglobine.....		45 %	60 %	45 %
Valeur globulaire		1,0	1,3	1,6
Formule leucocytaire ...				
Polynucléaires neutrophiles	43 %	41 %	35 %	51 %
Polynucléaires basophiles	2 %	2 %	0	0
Polynucléaires éosinophiles	0	2 %	1 %	0
Lymphocytes	13 %	16 %	53 %	4 %
Moyens mononucléaires .	32 %	29 %	2 %	34 %
Grands mononucléaires .	7 %	6 %		6 %
Promyélocytes			4 %	
Myélocytes	3 %			3 %
Cellules indifférenciées ..		4 %	4 %	2 %
Hématies nucléées.....	2 %	2 %		1 %

On note de la poïkilocytose, de l'anisocytose et de la polychromatophilie nette.

Le 30 octobre, la résistance globulaire a été recherchée sur le sang total : l'hémolyse s'effectue normalement, le temps de coagulation sur lame est de 6 minutes, le temps de saignement de 2 minutes. Il y a 5 granulophilocytes pour 100 hématies.

Le petit Jean présente donc une anémie progressive hypoplastique : en un mois le nombre des globules rouges diminue de 1.500.000, la valeur globulaire augmente, on note l'apparition dans le sang circulant d'hématies nucléées, de quelques myélocytes et cellules embryonnaires, indifférenciées.

La radiothérapie, instituée le 4 novembre, en raison de 2 séances par semaines, n'a donné aucun résultat.

OBSERVATION II

(Du service de M. le Prof. Nobécourt)

P... Denise est née à terme, le 25 novembre 1925, et pesait à la naissance 3 kg. 300. Elle ne présente rien de particulier dans ses antécédents héréditaires et personnels. Bien portante jusqu'en janvier 1931, elle fait alors une grippe qui l'oblige à garder le lit et la chambre durant deux mois environ. Pendant cette période apparaît du côté gauche un gros ganglion cervical, qui croît peu à peu pour atteindre au mois de juillet la grosseur d'une noix. L'état général reste excellent. En août, l'enfant est examinée dans un dispensaire, on y fait une radiographie du thorax qui montre l'existence d'un hile droit chargé. A la suite de cet examen l'enfant ira faire un séjour à la mer, où elle reste jusque vers la fin de septembre, mais le ganglion n'a pas décru. Elle rentre ensuite en ville et en novembre on institue un traitement par les rayons ultra-violets, qui n'a aucune influence sur le ganglion. Une altération de l'état général fait cesser cette thérapeutique après la 6e séance et fait rechercher sa température qui se montre élevée. Depuis le 15 novembre Denise est alitée. Elle a de la fièvre, sans jamais présenter de période d'apyrexie. La température oscille entre 38° et 39° 5, elle atteint parfois 40°. L'enfant à quelques épistaxis peu abondantes, elle maigrit, pâlit. D'autres ganglions cervicaux apparaissent et grossissent. Le 27 décembre, le Dr Jousset constate l'apparition sur la moitié gauche du front d'une tuméfaction qui ne cesse de s'accroître depuis. L'état général est de plus en plus déclinant, l'enfant se plaint de

douleurs dans les membres inférieurs, qu'elle garde en flexion d'une façon presque constante. Le Dr. Jousset institue un traitement par son sérum ; il injecte 40 cc. de sérum le 28 décembre, 20 cc. le 30 décembre 1931 et 20 cc. le 1er janvier 1932. Ensuite il fait 3 injections de 1 à 2 cc. de Sulfarsénol, le 17, le 20 et 23 janvier. Le 27 janvier on commence l'administration, par voie buccale, de 20 cc. par jour d'Hépatrol. Du 27 février au 1er mars l'enfant reçoit 4 piqûres de pyoformine. Elle n'a pas de troubles digestifs, son appétit est conservé et elle reçoit une alimentation normale. Les selles sont normales.

A son entrée à l'hôpital, salle Parrot, le 14 mars 1932, Denise est âgée de 6 ans et 3 mois. Elle est malade depuis 14 mois, la fièvre persiste depuis 4 mois, la température oscille entre 38° 5 et 39° 1. L'amaigrissement n'est pas très marqué, mais elle ne pèse que 16 kg. 900 au lieu de 17 kg. 350 qui est le poids moyen pour son âge. Sa pâleur est très marquée. A l'examen du crâne, on constate l'existence de plusieurs bosses localisées surtout dans les régions frontale et pariéto-occipitales. Il y a 3 bosses frontales : une grosse à gauche, une petite à droite et une plus petite à la région susorbitaire droite. Les bosses pariéto-occipitales sont moins marquées. Elles sont indolentes à la palpation, leur consistance est molle, donnant l'impression d'une collection liquide enchassée dans l'os. La bosse susorbitaire est plus ferme. La circulation veineuse est très apparente au niveau des bosses, la peau est normale et mobile. A gauche, on remarque un gros ganglion carotidien, bosselé, de consistance molle et légèrement douloureux à la pression. Un autre ganglion plus dur existe en avant de la clavicule gauche. On trouve également des petits ganglions dans les régions carotidienne et sus-claviculaire gauche. Il y a une légère exophtalmie bilatérale, plus marquée à droite. Au niveau de l'œil gauche, la fente palpébrale est plus petite et on note un léger strabisme interne ; le rebord orbitaire est épaissi.

L'examen du fond d'œil montre un œdème du pourtour de la papille droite, mais sans stase papillaire véritable. L'œil gauche n'a pas pu être examiné.

Par ailleurs, l'examen est négatif. Le foie, la rate, les poumons et le cœur sont normaux. Les membres inférieurs sont en flexion presque permanente, leur mobilisation semble douloureuse. Les réflexes sont normaux. L'enfant présente une tachycardie en rapport avec sa température. Les urines ne contiennent ni albumine, ni sucre. Deux cuti-réactions pratiquées le 16 et le 21 mars sont négatives, de même que le Bordet-Wassermann et le Hecht dans le sang, faits le 16 mars.

L'examen du sang, pratiqué le 15 mars par le Dr Grodnitsky, donne les résultats suivants :

Numération globulaire

Hématies	1.420.000
Leucocytes	10.400
Plaquettes	223.450
Hémoglobine	60 %
Valeur globulaire	2

Formule leucocytaire

Polynucléaires neutrophiles	50	pour 100	leucocytes
Polynucléaires basophiles	1	»	»
Polynucléaires éosinophiles	0	»	»
Lymphocites	14	»	»
Moyens mononucléaires	33	»	»
Formes de transition	2	»	»

Pas d'hématies nucléées, ni d'anisocytose, ni de poïkilocytose ; quelques granulophilocytes très rares. Le temps de saignement est de 2 minutes, la coagulation en tube se fait en 10 minutes, la rétractilité du caillot est faible, la valeur sédimentaire est de 85, 15 %.

Le 17 mars, on pratique la biopsie d'un ganglion cervical, on n'y trouve pas de bacilles de Koch. On inocule deux cobayes : l'un meurt le 20 mars d'une affection indéterminée et son autopsie pratiquée par M. le Professeur Nobécourt est entièrement négative, l'autre fut sacrifié le 29 juin et à l'autopsie pratiquée également par M. le Professeur Nobécourt, on ne trouve pas de lésions tuberculeuses.

Voici le résultat de l'examen histologique du ganglion fait dans le service du Professeur Roussy : « Disparition à peu près complète du tissu ganglionnaire normal, on trouve quelques zones de tissu réticulé. L'organe est rempli d'éléments néoplasiques à type sarcomateux rappelant les lymphoblastes, dont le noyau est très fréquemment en mitose. De fines trames de tissu réticulé entourent parfois les cellules tumorales. On note quelques places de nécrose. Conclusion : il s'agit d'un sarcome lymphoblastique,à cellules rondes. »

L'état de Denise s'aggrave rapidement, elle meurt de cachexie progressive, le 27 mars 1932.

OBSERVATION III

(Due a la bienveillante obligeance de M. le Prof. Nobécourt)

Odette est née le 6 janvier 1930. Elle est toujours bien portante. En mai 1933, elle a pendant quelques jours de la fièvre atteignant même 39° 5. Elle présente en même temps des troubles digestifs et a des douleurs dans les genoux. Au bout de quelque temps l'apyrexie s'installe, les troubles digestifs disparaissent. Cependant l'enfant dit encore avoir de temps en temps des douleurs aux genoux. Elle n'a plus de fièvre, l'état général s'améliore.

Au début d'octobre, l'enfant est fatiguée, souffre de ses

genoux et des poignets. Les parents remarquent la saillie de l'œil droit, qui augmente rapidement. On est aussi frappé par la saillie des bosses frontales. Il y quelques ganglions cervicaux.

M. Nobécourt voit l'enfant le 20 novembre 1933. Elle est alors âgée de 3 ans et 10 mois. Elle est grande pour son âge, elle mesure 106 cm., mais elle est maigre.

On est frappé par l'aspect de l'œil droit, qui présente une exophtalmie très marquée ; la fente palpébrale est agrandie, l'occlusion des paupières est difficile. L'œil gauche présente une exophtalmie plus légère, qui aurait débuté vers le 10 novembre. On ne voit pas d'ecchymoses. La circulation veineuse est très apparente sur le front et les tempes. On trouve une petite tuméfaction au niveau de la fosse temporale gauche, une autre au niveau de l'occiput. Ces tuméfactions sont de dimensions moyennes, elles sont fermes et indolentes à la palpation. Au-dessous de l'oreille, de chaque côté, on trouve quelques ganglions peu volumineux, près de la clavicule un autre ganglion ferme, bien isolé et indolent ; quelques petits ganglions axillaires et inguinaux, ne présentant rien de caractéristique.

Le ventre est très gros, il est tendu. Le foie est énorme, son bord inférieur descend presque jusqu'à l'arcade crurale. La rate est volumineuse, elle déborde de cinq travers de doigt le rebord costal ; elle est ferme. L'enfant n'a plus de troubles digestifs. Les urines ne contiennent ni albumine, ni sucre.

Cette enfant n'habite pas à Paris, ses parents l'ont amenée. Nous ne saurons donc pas la suite de son histoire. Le pronostic semble être des plus réservés.

ÉTUDE CLINIQUE ET HÉMATOLOGIQUE

Historique et Pathogénie.

La première observation date de 1823 (Allan Burns). Des cas semblables ont été rapportés par Mackensie (1830), Balfour (1834) et Duran-Fardel (1836). King, en 1853, décrit cette affection et lui donne le nom de « *chloroma* » (du grec χλορος = vert). L'étude du chlorome a été reprise, en 1854, par Aran, qui considère comme caractéristique la coloration verte des tumeurs, constatée à l'autopsie, et leur donne le nom de « *cancer vert* ». Virchow (1866) et Huber (1878) voient dans le chlorome un *sarcome périosté du crâne*, donnant des métastases sanguines. Waldstein (1883) constate les altérations sanguines et l'appelle *chlorolymphome*. En 1885, Recklinghausen considère le chlorome comme lymphoïde et insiste sur l'atteinte de tout le système hémo-lymphopoïétique. Dock et Warthin (1904) soulignent ses rapports avec la leucémie. Türk (1903) décrit pour la première fois le *chlorome myéloïde*. Depuis ce moment les auteurs distinguent deux sortes de *chloromes*, *myéloïde et lymphoïde*, par analogie aux leucémies, auxquelles ils les

rattachent (Steinhaus, Pappenheim, Grawitz). Lehndorff (1910) décrit cette maladie sous le nom de *chloroleucosarcomatose*. Nägeli constatant les altérations fréquentes du sang croit qu'il s'agit d'une « *Systemaffektion* » ; il la désigne sous le nom de *chloroleucémie*, qui peut être lymphoïde ou myéloïde. Ehrlich, Fleischmann et Feer, en Allemagne, Di Cristina, en Italie, viennent confirmer la théorie émise par Nägeli. Nasso décrit un cas de clorolymphosarcome chez un nourrisson. Pour le Professeur Clerc, le chlorome rentrerait dans le cadre de la lymphadénie atypique ; c'est une chlorosarcomatose myéloïde le plus souvent, rarement lymphoïde. Il le considère donc comme une affection du sang, une « affection de système ». Mensi (1920) voit dans le chlorome une affection systématisée, généralisée à l'appareil hémopoïétique, appartenant au groupe de la leucémie, dont elle reproduit toutes les variétés. Stransky pense qu'il s'agit d'une forme spéciale de la leucémie aigue, caractérisée par la prolifération rapide des infiltrations leucémiques et leur localisation spéciale dans les os du crâne et de la face. Sternberg ne croit pas au rapport du chlorome avec la leucémie. Il en fait un *chloromyélosarcome*, c'est-à-dire une tumeur maligne, issue de la moelle osseuse, donnant des métastases et caractérisée par leur couleur verte. L'état leucémique ne serait que secondaire à la mise en circulation des éléments néoplasiques. Askanazy partage son opinion. Blatt fait remarquer qu'on n'a jamais constaté des altérations sanguines avant l'apparition

des tumeurs osseuses. Pour Martelli, Volpe et Toglia, le chlorome serait un sarcome du sang. Robin ne croit pas à l'existence du chlorome lymphoïde. Les tumeurs à « médullocelles », écrit Robin, sont « les seules tumeurs qui naissent dans la moelle des os, conservent avec elle une certaine analogie d'aspect, et auxquelles conviendrait le nom de myéloïdes ». Meyer et Berger constatent que depuis la découverte de la réaction des oxydases, positive dans le cas de tumeurs d'origine myéloïde, on n'a plus décrit de chlorome lymphoïde. La plupart des auteurs modernes sont de leur avis, à savoir que les tumeurs chloromateuses sont toujours d'origine myélogène. Rappelons-le, c'est M. Nobécourt, qui a le grand mérite de montrer la valeur diagnostique des radiographies du crâne.

La cellule chloromateuse a été considérée tour à tour, d'abord comme *lymphoblaste* (Aran, Recklinghausen), ensuite comme *myéloblaste*, c'est-à-dire comme cellule souche de la série myéloïde (Brannan, Masson et Wolf). S. Gandolfo l'appelle *hémocytoblaste*. D'autres auteurs (Aubertin) considèrent la cellule du chlorome comme la plus indifférenciée des cellules blanches médullaires, le *leucoblaste*, et désignent le chlorome sous le nom de *leucoblastome*.

Quant à la place nosologique du cancer myéloïde du crâne, elle est très discutée. Vues les modifications de la formule sanguine, soit dans le sens leucémique, soit dans le sens anémique, les anciens auteurs le rattachaient soit aux leucémies, soit aux anémies. Basés sur les travaux de Masson et Wolf, nous

admettrons avec MM. Ménétrier, Roussy et Letulle, qu'il s'agit là d'une néoplasie maligne à tendance envahissante et destructive, née aux dépens des cellules de la série myéloïde de la moelle osseuse et que, suivant le participation plus ou moins grande du tissus conjonctif, nous désignerons sous le nom de *myélocytome* — sans réaction conjonctive — ou *myélosarcome* — avec réaction conjonctive. C'est généralement cette seconde variété — *myélosarcome*, — de beaucoup la plus fréquente chez l'enfant, qu'on appelle *chlorome*, tandis que la première variété — *myélocytome* — est souvent décrite sous le nom de *myélomes multiples* ou *maladie de Kahler* ; elle ne se rencontrerait pratiquement que chez l'adulte et serait caractérisée par l'absence de leucémie et par l'albumosurie de Bence-Jones.

ÉTIOLOGIE

Fréquence. — Le chlorome est une maladie peu fréquente, mais nullement exceptionnelle. Comby en 1903, en avait rassemblé 30 cas, alors que l'affection n'était connue que depuis une cinquantaine d'années. Mais c'est surtout depuis 1920 qu'il ne se passe guère d'année qu'on n'en retrouve plusieurs cas rapportés dans les diverses publications médicales. Une statistique de Marzio, en 1922, en a relevé 93 cas dans la littérature, Malklin 103 cas en 1925. Leenhardt dans le *Traité de médecine des enfants*, paru en 1934, en a rassemblé 150 cas. En comparant les littératures des divers pays, on constate que l'affection paraît être plus fréquente en Italie, — 11 cas relevés dans la revue italienne *La Pediatria* de 1926 à 1932 — et semble-t-il aussi en Allemagne.

Age. — Le chlorome frappe surtout les jeunes enfants de 3 à 6 ans. On peut le voir également chez les nourrissons (Castorina, Lesné, Nasso) ; on en a publié un cas à l'âge de 5 semaines (Herbst). Mais il n'est pas spécial à l'enfance et peut également se voir chez l'adulte.

Sexe. — Les garçons semblent plus souvent atteints que les filles. Cette prédilection pour le sexe masculin a été notée par tous les auteurs. Sur les 30 cas rapportés par Comby on trouve 22 garçons et 7 filles, — « un cas de sexe indéterminé » — ce qui fait une proportion de 75 % pour les garçons. Sur les 11 observations italiennes, 8 concernent des garçons, ce qui représente une proportion de 73 %. M. le Prof. Nobécourt trouve une proportion de 73 % pour les garçons sur un nombre total de 45 observations relevées dans la littérature ; il trouve 33 garçons et 12 filles.

Nous ne connaissons rien de l'étiologie véritable du chlorome. L'hérédité ainsi que les maladies antérieures ne semblent avoir aucune influence déterminante sur l'éclosion de cette maladie, qui frappe souvent les enfants en pleine santé. Le traumatisme, qui a été invoqué dans certains cas, comme dans celui rapporté par nous (Jean), ne peut pas être admis comme facteur déclenchant. Certains auteurs signalent comme causes prédisposantes : le rachitisme, l'hérédosyphilis, la tuberculose ; mais le Bordet-Wassermann, ainsi que les cuti-réactions à la tuberculine sont presque toujours négatives. D'autres auteurs croient à l'influence étiologique possible des maladies infectieuses. S. Gandolfo rapporte un cas de chlorome apparu à la suite de la vaccination antivariolique. Dans l'observation de Roccavilla le chlorome apparait 4 mois après une angine diphtérique, de même dans le cas de Pissavy et Richet fils. Caronia voit

cette maladie débuter après une rougeole grave. Mais tous ces facteurs n'ont qu'une valeur occasionnelle et il est bien difficile d'admettre une relation de cause à effet entre les maladies infectieuses et l'éclosion des tumeurs osseuses. Pagniez, Coste et Ravina rapportent un cas de chlorome survenu au cours d'une récidive d'une leucémie myéloïde chronique, traitée et améliorée antérieurement par la radiothérapie ; observation unique dans son genre, car les cas de chlorome survenant chez les anciens leucémiques sont tout à fait exceptionnels.

SYMPTOMATOLOGIE

S'il est vrai que les idées sur son étiologie et sa pathogénie sont des plus obscures, cette affection présente dans sa forme commune, la plus fréquente, une symptomatologie nette et typique, qu'il sera utile de bien connaître, pour poser un diagnostic précoce et établir un pronostic.

Le *début* est très insidieux et souvent difficile à préciser. Il se fait habituellement par des *phénomènes généraux* divers, qui précèdent de 15 à 40 jours l'apparition des symptômes locaux : l'enfant perd l'appétit, maigrit. Son caractère change, il devient triste, maussade, grognon. Souvent il se plaint de douleurs dans les membres inférieurs, localisés surtout au niveau des épiphyses fertiles (genou), douleurs vagues qu'on attribue généralement aux phénomènes de croissance. Souvent l'attention des parents est attirée par la pâleur progressive de l'enfant, dont le teint devient jaunâtre. Des taches purpuriques peuvent apparaître sur la peau. Rarement nous voyons la fièvre s'installer dès le début de la maladie, fièvre modérée, irrégulière.

Petit à petit les *symptômes locaux* apparaissent et

font faire le diagnostic ; c'est la *période d'état* qui commence. Dans quelques cas rares les phénomènes généraux du début font défaut ou sont très atténués, au point de ne guère attirer l'attention de l'entourage, et les symptômes locaux sont les premiers en date :

Les *tumeurs craniennes* s'installent d'une façon insidieuse, sans douleurs. D'abord de petit volume, à peine perceptibles à un examen attentif, elles grossissent rapidement. Habituellement unique au début, mais parfois multiples, leur nombre augmente progressivement, on en trouve jusqu'à six, sept, dix. Elles sont le plus souvent bilatérales et asymétriques. La région qui en est le siège est déformée, mais la peau qui les recouvre reste saine et mobile. Si les tumeurs sont d'un certain volume on remarque à leur niveau une circulation veineuse sous-cutanée très accentuée. A la palpation on constate que les tumeurs sont indolores, adhérentes au périoste et comme véritablement enchassées dans l'os. Leur consistance est dure et ferme au début, mais moins dure que celle de l'os normal. La palpation du pourtour de la tumeur permet de percevoir une sorte de bourrelet encerclant la tumeur, sensation tactile analogue à celle que procure la palpation d'un céphalhématome chez le nouveau-né. Cette analogie de consistance avec le céphalhématome devient encore plus marquée, quand la tumeur se ramollit. Ce ramollissement est précoce. Il commence par le centre même de la tumeur. La consistance d'ensemble devient alors mollasse, voir même fluctuante au centre. Les tumeurs, si elles sont

multiples, se présentent à des stades différents d'évolution. Les signes associés dépendent de la localisation des tumeurs. Celles-ci siègent le plus souvent dans les régions susorbitaires, temporales, pariétales, frontale et occipitale, mais on les trouve dans toutes les régions du crâne et de la face. Les fosses temporales sont comblées et les tumeurs débordent sur les joues. Les tumeurs de la voûte orbitaire sont les plus fréquentes et les plus caractéristiques. Malklin, dans sa statistique de 1925, sur 103 cas en trouve 73, où il existe, tantôt isolées, tantôt associées à d'autres tumeurs, des localisations orbitaires. Elles se manifestent cliniquement par toute une série de signes oculaires, qui, d'abord unilatéraux, deviennent souvent bilatéraux, mais ne sont jamais tout à fait symétriques. La première manifestation clinique est parfois une diminution de l'acuité visuelle. En général, c'est l'ecchymose des paupières et de la conjonctive bulbaire qui attire l'attention. En même temps se produit une protrusion du globe oculaire, — *protrusio bulbi* des auteurs allemands — exophtalmie bilatérale le plus souvent, mais plus accentuée d'un côté, qui devient rapidement très volumineuse, empêchant l'occlusion des paupières. L'œil paraît immobile, en quelque sorte figé, la fente palpébrale est élargie, les paupières présentent souvent une légère bouffissure. Ce sont ces gros yeux saillants joints à un crâne déformé, bosselé et à la teinte anémique, jaune-verdâtre du visage, qui donnent au petit malade un aspect hideux très caractéristique, appelé par Beatty

« frog-face » ou « tête de grenouille ». A la palpation on sent souvent un épaississement du rebord orbitaire. Dans quelques cas rares les masses chloromateuses arrivent à luxer complètement le globe oculaire hors de l'orbite et à faire saillie à travers les paupières (Blatt). Ces lésions causent des troubles oculaires pouvant aller jusqu'à la cécité. L'examen ophtalmoscopique montre de la stase papillaire et souvent il y a aussi névrite optique associée.

Les tumeurs de la base du crâne peuvent avoir comme siège le rocher, causant de la paralysie faciale, des troubles labyrinthiques et auditifs allant jusqu'à la surdité. Quand les fosses nasales sont envahies par les masses tumorales il en résulte de la dyspnée, des épistaxis.

Les tumeurs se développent en général sur la face externe du crâne, mais elles peuvent aussi envahir l'intérieur de la cavité cranienne, restant presque toujours extraduremériennes et se manifestant cliniquement par un syndrome de compression cérébrale : céphalée, vertiges, vomissements (Roccavilla). Mais comme le dit M. Nobécourt, « assez souvent, les signes de compression intra-cranienne n'acquièrent pas une intensité très grande ou même s'atténuent à un moment donné, car il se produit une disjonction des sutures et des fontanelles ». Souvent on trouve la fontanelle bregmatique ouverte, rarement la fontanelle lambdoïde. Dans certains cas on a pu observer des signes d'hémorragie méningée ou encore une simple réaction méningée passagère.

Notons que le cancer myéloïde peut aussi se localiser aux côtes, sternum, colonne vertébrale, os longs des membres, donnant des signes spéciaux suivant leur siège. Mais ces formes spéciales, exceptionnelles d'ailleurs chez l'enfant, ne rentrent pas à proprement parler dans le cadre de notre sujet. La localisation au crâne et à la face reste la plus fréquente et la plus caractéristique.

Un autre symptôme important, c'est l'*adénopathie régionale*, sous-maxillaire et carotidienne. Sans être constante, elle existe dans plus de la moitié des cas. Nous l'avons constaté dans 60 % des cas. Cette adénopathie peut être uni ou bilatérale et succède en général à l'apparition des tumeurs craniennes. Elle est précoce et peut être plus ou moins importante. Elle est constituée par des ganglions indolents, souvent mobiles et isolés, durs ou ramollis dans leur centre. L'adénopathie médiastinale, signalée par certains auteurs (Feer) est tout à fait exceptionnelle.

Le *foie* et la *rate* sont généralement de volume normal, mais peuvent être hypertrophiés, soit isolément, soit simultanément.

Les *urines* contiennent souvent de l'albumose de Bence-Jones, parfois de l'albumine ou de l'urobiline Dans un cas publié en 1926, M. Nobécourt avait noté la présence d'acide diacétique et d'acétone dans les urines. Waldstein a pu observer des urines vertes, ce qui est très rare.

Rapidement l'*état général* décline. L'aspect du petit malade rappelle celui qu'on voit dans l'anémie per-

nicieuse. La peau est d'une pâleur extrême, jaune-pâle ou jaune-verdâtre, les muqueuses décolorées. L'enfant perd l'appétit, maigrit de plus en plus, est somnolent, prostré, apathique. La fièvre s'allume, fièvre modérée, irrégulière, oscillant entre 38° et 39°. Il existe une tachycardie banale, habituellement en rapport avec la température. Dans quelques cas pourtant (Jean), cette tachycardie est plus intense que ne le demande l'élévation thermique. Parfois surviennent des signes de diathèse hémorragique se traduisant par des ecchymoses sous-cutanées et conjonctivales, du purpura, le plus habituellement sous formes de pétéchies, voir même des épistaxis,des hématémèses, du mélæna, des hématuries. Souvent l'enfant se plaint de douleurs vives au niveau des épiphyses des os longs des membres. A la palpation, on sent parfois un empâtement entourant l'os, mais il n'y a généralement à leur niveau aucune lésion décelable à la radio.

Les *radiographies du crâne*, auxquelles la plupart des auteurs n'attachent qu'une importance secondaire, sont pourtant très caractéristiques. C'est le grand mérite de M. le Prof. Nobécourt d'avoir attiré l'attention sur les lésions caractéristiques des os du crâne décelables aux rayons X. Citons ici les excellentes descriptions, que M. Nobécourt est le seul à donner, des radiographies du crâne de deux enfants, âgés respectivement de 5 ans et 8 mois et de 6 ans et 10 mois et atteints de tumeurs cancéreuses multiples des os du crâne :

« Les radiographies du crâne, comparées avec celles d'un enfant normal du même âge, montrent son élargissement et sa déformation. Plus particulièrement sur les radiographies faites de profil, nousvoyons qu'au niveau des saillies il y a fusion entre la tumeur et la table externe de l'os, qu'à certains endroits il existe une érosion de la table externe faisant communiquer la tumeur avec le tissu spongieux, que par places la table interne paraît amincie. Nous voyons en outre nettement la réouverture de la fontanelle antérieure, des scissures fronto-pariétales et de la scissure médio-frontale. »

Chez le second enfant « les radiographies du crâne montrent des déformations comparables à celles que nous avons vues chez l'autre malade. La table externe du crâne est doublée, en quelque sorte, par un tissu de nouvelle formation, particulièrement épais au niveau des bosses ; à ce niveau l'os est moins opaque et aminci par places. Dans certaines régions, surtout dans la région postérieure, les deux tables sont séparées par un espace clair assez large ».

Nous voyons qu'au niveau des bosses l'os est plus transparent, comme usé. Il y a souvent un espace clair séparant les deux tables de l'os. La table interne est amincie, la table externe épaissie et opaque ; sa surface apparaît irrégulière.

HÉMATOLOGIE

Les altérations sanguines qui peuvent faire défaut au début de la maladie, sont constantes à la période d'état. Leur degré n'est pas tant en rapport avec le volume des tumeurs qu'avec la durée de la maladie et avec la localisation des métastases. Ainsi nous trouvons une formule sanguine, qui se rapproche de celle de la leucémie lymphoïde, dans les cas de métastases ganglionnaires, et de la leucémie myéloïde, s'il y a de nombreuses métastases osseuses (Blatt). L'altération sanguine la plus constante est la diminution progressive du nombre des globules rouges. Au début de la maladie on ne trouve qu'une anémie légère, de 3 millions d'hématies environ, nombre qui peut tomber à un million, voir même 500.000 aux approches de la mort. Ainsi nous voyons dans le cas de Pissavy et Richet fils leur nombre tomber à 460.000 de 970.000 qu'il était 3 semaines auparavant ; dans le cas relaté par MM. Weil, Isch-Wall et Bertrand le chiffre globulaire tombe de 1.400.000 à 740.000 en moins de six semaines. Le taux de l'hémoglobine s'abaisse progressivement à 60 %, 30 %, même 10 % (Feer). Mais son abaissement est moins

rapide que celui du nombre des globules rouges. Par conséquent, la valeur globulaire augmente ; elle est toujours supérieure à l'unité et peut même atteindre deux, caractère que nous retrouvons dans l'anémie pernicieuse grave. On note en outre de la poïkilocytose, de l'anisocytose, de la polychromatophilie. Parfois on trouve quelques rares hématies nucléées. On trouve donc, en général, une *anémie* du type *hypoplastique*, rarement du type *aplastique* (Denise). A cette anémie s'associent le plus souvent des altérations quantitatives et surtout qualitatives des leucocytes. Le chiffre leucocytaire peut rester peu élevé ou normal pendant toute la durée de la maladie. Parfois leur nombre augmente progressivement pour atteindre 40.000 dans les cas moyens, pouvant aller jusqu'à des chiffres astronomiques de 1 million à 1.880.000 (Buyess) dans des cas exceptionnels. C'est cette augmentation du nombre des globules blancs, qui rapproche le chlorome des leucémies. Mais il existe aussi des modifications qualitatives de la formule leucocytaire, autrement importantes et significatives. Il y a généralement une légère hypopolynucléose, de 20 % en moyenne, mais leur chiffre peut tomber à 0, comme dans le cas rapporté par MM. Lesné, Héraux et Stieffel. Notons une légère éosinophilie dans certains cas (2 %). Mais la leucémie du chlorome est surtout caractérisée par la présence de leucocytes anormaux : ce sont des cellules embryonnaires, indifférenciées, d'origine myélogène. Ce sont des grands mononucléaires à noyau volumineux, ovalaire, riche

en chromatine, bordé d'un mince halo protoplasmique basophile, non granuleux. Depuis que l'on sait mieux distinguer les éléments de la série myéloïde de ceux de la série lymphoïde, soit par leur morphologie, soit par les réactions biologiques (réaction des oxydases, gaïaco-réaction), leur origine myélogène est généralement admise par tous les auteurs (Meyer et Berger, Askanazy, Volpe et Bloise, Lehndorff). On les désigne sous les noms de : *myéloblaste*, *myélocyte orthobasophile* ou *cellule embryonnaire*. C'est ces mêmes cellules qu'on retrouve dans la leucémie aiguë. Souvent on trouve dans le sang des *myélocytes* granuleux, neutrophiles ou éosinophiles. On a signalé la présence de métamyélocytes. Les myélocytes peuvent être associés à des myéloblastes. Peu nombreux au début, ces leucocytes anormaux, à oxydase-réaction positive, peuvent atteindre 80 p. 100 leucocytes (Meyer et Berger). Askanazy a pu observer la coloration verte du sérum dans un cas resté d'ailleurs unique. Meyer et Berger notent l'augmentation de la bilirubine sérique avec caractères de la bilirubine « anhépatique ».

Telles sont les différentes modifications sanguines que nous pouvons rencontrer dans le cancer myéloïde du crâne.

En résumé, nous voyons qu'en présence des nombreuses formes atypiques de la formule leucocytaire, nous ne pouvons pas parler d'une forme spécifique. Pourtant les altérations qualitatives du sang sont considérées par certains auteurs comme « *conditio sine qua non* » pour pouvoir poser le diagnostic de

chlorome. Au syndrome hématologique constant d'anémie grave du type pernicieux, nous trouverons associée, suivant les cas, une formule de *leucémie à myéloblastes*, plus rarement *à myélocytes*, leucémie *aiguë*, *subaiguë* ou encore *aleucémique*, ce qui n'est pas rare.

Les autres recherches hématologiques sont généralement négatives. Il en est ainsi du temps de saignement et de la coagulation, qui sont normaux dans la plupart des cas. La résistance globulaire est souvent un peu augmentée. Le Bordet-Wassermann est généralement négatif. Dans tous les cas où l'on a pratiqué des inoculations aux animaux ou des hémocultures, elles sont restées négatives.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'*autopsie* montre l'existence de *tumeurs osseuses* multiples, siégeant à la face externe du crâne, de préférence dans les régions temporales, pariétales, frontale et occipitale. Mais elles peuvent siéger dans n'importe quel point du crâne. Ordinairement bilatérales, on en compte jusqu'à 6, 8, 10. Elles sont de taille variable, mais généralement peu volumineuses, arrondies, hémisphériques. Parfois le tissu de néoformation forme une nappe mince, engainant presque complètement le crâne et s'épaississant au niveau des tumeurs (Nobécourt). Les tumeurs, adhérentes à la table externe du crâne, sont nettement sous-périostées. La peau est intacte et mobile à leur niveau. Leur consistance est molle et diffluente ou ferme, suivant les cas, mais sans jamais présenter la dureté de l'os normal. Elles sont blanchâtres, jaunâtres, brunâtres ou même rougeâtres, par suite de phénomènes hémorragiques. Assez souvent, elles présentent par endroits une couleur vert pistache ou vert pomme, couleur qui disparaît après quelques heures d'exposition à l'air, bien qu'elle persiste dans les pièces conservées dans de la glycérine (Meyer et Berger). Cette *couleur verte*,

quoique fréquente, n'est pas caractéristique, ni pathognomonique. D'un côté, la couleur verte peut s'observer en dehors des tumeurs osseuses, dans la leucémie myéloïde pure, dans le sérum ou au niveau des viscères (Askanazy), et peut se retrouver par places dans presque toutes les tumeurs riches en myélocytes (Roussy). D'autre part, on a pu constater l'absence de toute coloration verte, malgré les lésions anatomiques et hématologiques typiques (Hirschfeld, Lesné, Héraux et Stieffel). Enfin la plupart du temps, toutes les tumeurs ne sont pas également teintées (Nobécourt, Rosenbaum). La nature de la matière colorante est mal connue. Cette couleur serait due, soit à des granulations intracellulaires de lipochrome (Lecène), soit à des combinaisons chimiques de sulfates avec le fer de l'hémoglobine (Kossel et Giese), soit encore à des produits de dislocation de l'hématine compris entre celle-ci et ses dérivés incolores (Meyer et Berger).

Le tissu de néoformation fait corps avec la table externe plus ou moins altérée. Il est parcouru de tractus blanchâtres émanant de l'os. Le tissu spongieux est épaissi, hyperplasique, ayant un aspect rouge foetal. Dans l'observation de M. Nobécourt (1921) « il rejoint, à travers des perforations de la table externe, le tissu de néoformation », ce qui prouve bien l'origine médullaire de ces tumeurs. La table interne de l'os est plus rarement traversée par les bourgeons néoplasiques. La dure-mère est généralement respectée. Dans certains cas rares, la dure-

mère était envahie à son tour par le tissu néoplasique, mais jamais on n'a pu constater des lésions de l'encéphale (Nobécourt).

On retrouve les mêmes tumeurs à la base du crâne, surtout dans la région de la voûte orbitaire, refoulant le globe oculaire et comprimant le nerf optique et les vaisseaux de l'orbite. Au niveau du rocher, elles déterminent des lésions de l'oreille interne et du nerf facial (Krumbein). Au niveau de la face, elles envahissent les sinus, les fosses nasales. Le tissu néoplasique peut traverser le périoste pour envahir les parties molles avoisinantes. Ainsi, dans le cas de Blatt, le tissu graisseux de l'orbite et tout le globe oculaire étaient remplis d'une masse gangréneuse, verdâtre.

Après le crâne, le sternum, les côtes, la colonne vertébrale peuvent être le siège de tumeurs myélomateuses, mais plus rarement. A titre exceptionnel, on trouve des tumeurs vertes dans les os longs des membres (portion épiphysaire), l'os iliaque, le sacrum.

Les localisations osseuses peuvent être considérées comme primitives. Mais cette tumeur se comporte en véritable néoplasie maligne, donnant des *métastases* dans les divers viscères et s'accompagnant d'une hyperplasie diffuse des organes hémolymphopoïétiques. On retrouve des noyaux identiques, parfois verdâtres, dans les ganglions, le foie, la rate, avec une fréquence indiscutable. Les autres localisations métastatiques sont rares : l'intestin (Aran), les reins (Herbst), la vessie (Heissen), les ovaires (Pissavy et Richet), la prostate (Aran), les testicules, les poumons

(Ravot), le cœur (Krumbein), l'utérus (Froboese), bref tous les organes peuvent être atteints. Dans le cas de Krumbein, on trouva des infiltrations chloromateuses dans foie, rate, reins, poumons, cœur, thymus, thyroïde, testicules, ganglions lymphatiques, amygdales pharyngées et palatines. La moelle osseuse présente une coloration rouge ou rosée, parfois verdâtre par endroits, et est en hyperplasie manifeste.

L'*examen microscopique* montre que les tumeurs sont formées d'un réticulum de tissu conjonctif à mailles très lâches, dans lesquelles on trouve de volumineuses cellules sphériques ou polyédriques, disposées en amas ou en boyaux, donnant à la tumeur un aspect homogène. Ces cellules tumorales présentent un cytoplasma peu abondant, souvent limité à une mince couronne, basophile, pas ou très peu granuleux, un grand noyau sphérique, ovalaire ou réniforme, clair et nucléolé, richement pourvu de chromatine et souvent en karyokinèse atypique. Ces cellules ressemblent aux cellules embryonnaires, indifférenciées du sang. La réaction des oxydases étant positive, on admet généralement leur origine myéloïde (Meyer et Berger) et on les considère comme résultant de la prolifération anormale des cellules médullaires primordiales. On les désigne sous les noms de : *myéloblastes, myélocytes orthobasophiles* ou *cellules embryonnaires.* Ce sont les mêmes cellules qu'on retrouve dans le sang de ces malades.

« Tantôt ce *myéloblaste* atypique et sarcomateux

compose, à lui seul, la masse incluse à l'intérieur de la moelle rouge de l'os atteint, tantôt des *myélocytes granuleux* (bien typiques ou imparfaitement formés) s'unissent en abondance à la cellule monstrueuse et parfont le diagnostic. » (Letulle).

Suivant la prédominance de l'un ou l'autre type cellulaire, on parle de *sarcome myéloblastique* ou de *sarcome myéolcytique*. Exceptionnellement il peut y avoir prolifération anormale des éléments de la série rouge plus ou moins différenciés : *erythroblastes* basophiles et leurs dérivés (*normoblastes, erythocytes, hématies adultes*). Il s'agit alors d'un *sarcome erythroblastique* (cas de Ribbert).

De toutes ces constatations histologiques, il résulte, que nous sommes en présence d'une tumeur maligne, développée par prolifération anormale des cellules souches de la série blanche de la moelle osseuse ayant déjà subi une différenciation dans le sens myéloïde, c'est-à-dire d'un *myélocytome* (Masson et Wolf). Mais, dans la plupart des cas, il y a aussi prolifération anormale du tissu conjonctif ; il s'agit alors d'un *myélosarcome* ou *sarcome myéloïde* qui, suivant les cas, peut être *myéloblastique, myélocytique* ou *érythroblastique*. Le sarcome érythroblastique ne s'est jamais rencontré chez l'enfant.

A ce processus de néoplasie locale, créant les tumeurs osseuses et donnant les métastases ganglionnaires et viscérales, s'associe un processus général d'*hyperplasie diffuse de la moelle osseuse* qui conditionne les modifications qualitatives et quantitatives

du sang, modifications qui se font soit dans le sens anémique, soit dans le sens leucémique, donnant souvent une formule de leucémie aiguë. On peut considérer les *altérations qualitatives du sang* comme une véritable *métastase sanguine* : les cellules néoplasiques font irruption dans le sang et y persistent en raison de leur adaptation physiologique première au milieu sanguin (Clerc, Blatt).

ÉVOLUTION. PRONOSTIC. TRAITEMENT

Le cancer myéloïde des os du crâne a une *marche* inexorablement progressive. La mort survient généralement dans un délai de 2 à 4 mois après l'apparition des tumeurs. Parfois cependant l'évolution est quelque peu prolongée : dans un cas de Castana elle a duré un an et demi. La mort est due à l'anémie et à la cachexie progressive ou à des complications, telles que : hémorragies gastro-intestinales, infections intercurrentes. Le *pronostic* est fatal. Nous ne possédons aucun *traitement* efficace et curatif. La radiothérapie, superficielle ou pénétrante est inactive. Cependant un cas de guérison exceptionnelle par la radiothérapie a été relaté par M. Washburn, guérison maintenue pendant deux ans et demi. Le traitement chirurgical, qui a donné un si beau résultat dans un cas de chlorome de l'extrémité supérieure de l'humérus (Lecène), n'est pas applicable aux tumeurs multiples du crâne. On a essayé le radium, le thorium X, mais sans résultats. Reste le traitement palliatif : l'hépatothérapie, la médication ferrugineuse et arsénicale, la transfusion sanguine.

DIAGNOSTIC

A la période de début, avant l'apparition des tumeurs osseuses, le diagnostic est pratiquement impossible. Les douleurs dans les membres peuvent évoquer l'idée d'ostéomyélite, de douleurs de croissance, de rhumatisme articulaire. L'amaigrissement et la fièvre aiguilleront au contraire vers un début de tuberculose. La pâleur des téguments et les adénopathies peuvent orienter le diagnostic vers celui de leucémie, de maladie de Werlhof, de maladie de Hogdkin. On peut également penser au rachitisme, au scorbut infantile. En présence de douleurs auriculaires, on fait souvent le faux diagnostique d'otite, de mastoïdite.

Mais ce n'est généralement qu'à la période d'état, qu'on peut poser le diagnostic clinique de cancer myéloïde du crâne à foyers multiples. Le diagnostic est alors facile dans la forme typique, caractérisée par les tumeurs multiples, indolentes des os du crâne et de la face (orbites), l'exophtalmie bilatérale, mais jamais symétrique, l'ecchymose palpébrale, la pâleur cireuse des téguments, caractères qui réalisent le facies chloromateux typique, auquel se joint une

altération profonde de l'état général. Le diagnostic est parfois facilité par l'existence d'une coloration verdâtre au niveau des téguments ou des muqueuses. Gerbasi a vu cette couleur verte au niveau d'une cuti-réaction. En présence de ces signes, il faut toujours penser à cette affection rare qu'est le cancer myéloïde. On confirmera le diagnostic par l'examen du sang, qui montre des altérations qualitatives et quantitatives et une radiographie du crâne, qui décèle les déformations caractéristiques. La biopsie et la ponction de la tumeur restent des moyens de diagnostic exceptionnels. Dans les formes atypiques, rares, où les tumeurs ne sont pas visibles extérieurement et se développent vers l'intérieur de la cavité cranienne, donnant des signes de tumeur cérébrale, le diagnostic ne se fait généralement qu'à l'autopsie.

En présence de *tumeurs craniennes*, on éliminera facilement un *angiome*, un *abcès froid*, un *kyste dermoïde*.

L'*ostéosarcome*, rare chez l'enfant, se distingue du cancer myéloïde du crâne par les caractères suivants : tumeur unique, de volume plus considérable, très douloureuse dans la plupart des cas, l'ostéosarcome a comme siège habituel les os longs des membres. Il présente, en outre, une tendance rapide à envahir et à ulcérer les parties molles avoisinantes. L'un des meilleurs éléments de diagnostic reste encore l'absence totale d'altérations sanguines pendant toute la durée de l'évolution. Néanmoins, dans des cas douteux, une biopsie sera nécessaire pour trancher le diagnostic.

Le *lipome ostéo-périostique* ou *périostique* siège au niveau d'une scissure de la voûte cranienne. C'est une tumeur indolente, régulière, sessile, nettement limitée par un bourrelet. La lenteur de son évolution et l'absence de symptômes généraux le distinguent du cancer.

L'*ostéo-périostite gommeuse*, d'origine *syphilitique*, peut simuler le cancer multiple du crâne, se manifestant par des tumeurs osseuses, qui ont le siège, le volume et la consistance des tumeurs chloromateuses et qui peuvent même être parfaitement indolores. Il faudra, dans ce cas, faire un Bordet-Wassermann et instituer le traitement d'épreuve, pour pouvoir éliminer la syphilis.

Le *lymphosarcome* peut donner des *métastases craniofaciales*, qui réalisent le facies chloromateux ; mais l'absence d'altérations qualitatives des constituants normaux du sang permettra d'éliminer cette affection. Il en fut ainsi dans deux cas de lymphosarcomes des ganglions périrénaux s'accompagnant de métastases cranio-faciales, relatés par Volpe et Bloise (1927).

CONCLUSIONS

1. — Le *myélome* ou *cancer myéloïde du crâne à foyers multiples* est une affection caractérisée cliniquement par l'apparition de tumeurs multiples du crâne et de la face, qui s'accompagnent très précocement d'une altération profonde de l'état général.

2. — C'est une affection heureusement rare, mais relativement plus fréquente chez l'enfant, que chez l'adulte, pouvant se rencontrer même chez le nourrisson.

3. — Sa prédilection pour le sexe masculin est indiscutable.

4. — Au point de vue anatomo-pathologique, il s'agit d'une prolifération néoplasique des cellules de la série myéloïde de la moelle des os du crâne, c'est-à dire d'une *cancer myéloïde* ou *myélome.*

5. — L'histo-pathologie permet de distinguer deux grandes variétés de cancer myéloïde :

a) Le *myélocytome* appelé aussi *myélome multiple* ou *maladie de Kahler*, sans réaction du tissu conjonctif, ne donnant pas de métastases ganglionnaires ou viscérales, variété exceptionnelle dans l'enfance.

b) Le *myélosarcome* ou *sarcome myéloïde*, dans lequel une prolifération anormale du tissu conjonctif s'associe au processus néoplasique des cellules myéloïdes. Il s'accompagne de métastases ganglionnaires et viscérales et de modifications qualitatives et quantitatives de la formule sanguine. Cette seconde variété, de beaucoup plus fréquente chez l'enfant, est généralement désignée sous le nom de « *chlorome* » (du grec : χλορος = vert) ou « *cancer vert d'Aran* ».

6. — La *coloration verte*, que présentent fréquemment ces tumeurs à l'état frais, n'est nullement caractéristique.

7. — Le *diagnostic* se fait sur la coexistence de tumeurs craniennes et d'altérations sanguines, soit, le plus souvent, dans le sens de la leucémie aiguë, subaiguë ou aleucémique, soit seulement dans le sens de l'anémie pernicieuse, type hypoplastique ou aplastique.

8. — Les signes associés sont : la pâleur cireuse des téguments avec circulation veineuse très apparente au niveau des tumeurs, l'exophtalmie bilatérale, mais asymétrique, les ecchymoses palpébrales, la fièvre assez irrégulière, toujours modérée, l'altération marquée de l'état général.

9. — Le *pronostic* est fatal, l'évolution est extrêmement rapide. La mort survient généralement en quelques mois.

10. — Nous ne possédons aucun *traitement* efficace contre cette redoutable affection. Néanmoins la radiothérapie est à conseiller.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY

Vu : Le Président de Thèse,
P. NOBÉCOURT

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

F. A. Aran. — Note sur une forme particulière et encore peu connue de cancer de la dure-mère et des os du crâne (cancer vert, chloroma) (*Archives générales de Médecine*, 1854 p. 385).

Ch. Aubertin. — Le chlorome (*Le Monde Médical*), 1929, p. 33).

L. Berger. — Le sarcome érythroblastique (érythroblastome, myélome érythroblastique) (*Archives françaises de Pathologie Générale et Expérimentale*, 1923, p. 49).

N. Blatt. — Uber das Chlorom der Orbita (*Klinische Monatsblätter für Angenheilkunde*, 1931, Bd. 87, p. 209).

B. Brahn. — Uber den Chloromfarbstoff (*Virchows Archiv.*, 1922, Bd. 237, p. 324).

C. Cantiéri. — Contributo clinico sur cloroma (*Il Morgagni*, 1926, p. 621).

A. Caronia. — Contributo alla cunoscenza del cloroma nell' infanzia (*La Pediatria*, 1922, p. 439).

G. Castorina. — Su tre casi di cloroma (*La Pediatria*, 1928, p. 15).

A. Clerc. — Pathologie du globule blanc (*Nouveau Traité de Médecine*, 1927, fasc. IX, pp. 347, 352, 357, 402, 409).

J. Comby. — Le Chlorome (*Traité des maladies de l'enfance*, 1928, p. 915).

L. Debenedetti. — Il cloroma nell'eta infantile (*Clin. ed. ig. infant.*, 1917, p. 364).

Di Christina. — Contributo clinico ed anatomo-pathologico alla studio del cloroma (*La Pediatria*, 1914, p. 721).

P. Ernst. — Uber den Farbstoff des Chloroms (*Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft*, 1921, p. 334).

E. Feer. — Zur Kenntnis der Chloroleukämien im Kindesalter (*Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1927, p. 155).

C. Froboese. — Ein neuer Fall von multiplem Myelom (Erythroblastom) mit Kalkmetastasen in Lungen, Nieren und der Uterusschleimhaut (*Virchow's Archiv*, 1916, Bd 222, p. 291).

Gallemaerts. — Chlorome avec métastase intraoculaire (*Bull. et Mém. de la Société française d'ophtalmologie*, 1914, p. 486).

S. Gandolfo. — Contributo alla cunoscenza de cloroma infantile. Studio clinico ed ematologico (*La Pediatria*, 1929, p. 1029).

M. Gerbasi. — Alcune considerazioni sul cloroma (*La Pediatria*, 1929, p. 87).

P. Grenet. — Contributions à l'étude des tumeurs cancéreuses multiples des os du crâne chez l'enfant (Thèse de Paris, 1926).

K. A. Heiberg. — Chlorom und Gewächsbildung (*Virchows Archiv*, 1930, p. 172).

F. Heissen. — Chlorom und Zentralnervensystem (*Zeitschrift für die gesammte Neurologie und Psychiatrie*, 1925, p. 248).

H. Hirschfeld. — Erfahrungen mit der Oxydase-und der Peroxydase-reaktion (*Medizinische Klinik*, 1924, p. 247).

L. Hugounenq et Paviot. — Sur les propriétés oxydantes, peut-être dues à des actions diastasiques de quelques tumeurs malignes (Comptes rendus de la Société de Biologie, 1896, p. 362).

J. Kochanska. — Contribution à l'Étude du Chlorome (A propos de quelques cas chez le nourrisson), *Myélosarcome leucoblastique et érythroblastique* (Thèse de Paris, 1933).

C. Krumbein. — Ein histologisch untersuchter Fall von Chlorom des Felsenbeins (Ein Beitrag zur Frage der Pathologie des Chloroms) (*Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie, Otologie*, 1927, Bd. 15, p. 209).

P. Lecène. — Un cas de « chlorome » de l'extrémité supérieure de l'humérus, traité par la résection étendue. Guérison maintenue au bout de onze mois (*Bull. et Mém. de la Société nationale de Chirurgie*, 1927, p. 1328).

— Sarcomes développés aux dépens du tissu conjonctif réticulé et des cellules des organes lymphoïdes (lymphosarcome, myélome et chlorome) (*Précis de Pathologie chirurgicale*, t. I, p. 353).

E. Leenhardt. — Myélomes et chloromes (*Traité de Médecine des Enfants*, t. II, p. 917).

H. Lehndorff. — Zur Kenntniss des Chloroms, Chloroleukémie, Chloroleukosarkomatose (*Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1910, p. 53).

Lesné, Héraux et Stieffel. — Un cas de leucoblastome chez le nourrisson (*Bulletins de la Société de Pédiatrie*, 1927, p. 441).

M. Letulle. — Sarcomes de la série myéloïde (Anatomie pathologique, 1931, t. I, p. 211).

M. Marmillot. — Le chlorome de l'orbite (Thèse de Lyon), 1927.

C. D. Martelli. — Rivista sintetica il cloroma (*Gazetta internazionale di Medicina, Chirurgia, Igiene*, 1911, p. 952).

P. Masson. — Les tumeurs. Tissus hémo- et lymphopoïétiques (*Traité de Pathologie médicale et de Thérapeutique appliquée*, t. XXVIII, *Diagnostics de Laboratoire*, t. II, p. 219).

P. Ménétrier. — Sarcomes des tissus hémo- et lymphopoïétiques (*Nouveau traité de médecine et de thérapeutique*, t. III *bis*, *Cancer*, p. 997).

E. Mensi. — El chloroma del etate infantile (*La Pediatria*, 1920, p. 497).

P. Meyer et L. Berger. — Contribution à l'étude du chlorome (*Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1924, p. 634).

H. W. Muller. — Ein Fall von chlorom bei Myeloblastenleukämie (*Frankfurter Zeitschrift für Pathologie*, 1926, Bd. 34, p. 575).

P. Nobécourt. — Leucémies à cellules indifférenciées chez l'enfant (*Gazette des hôpitaux*, 22 mars, 1933).

— Tumeurs cancéreuses multiples des os du crâne, Myélocytomes et Myélosarcomes. Leçon du 30 janvier 1926 (*Le Concours Médical*, 1926, p. 1841 et Clinique médicale des enfants. Affections des organes hémo-lymphopoïétiques et du sang, 1931, p. 394).

— Les tumeurs cancéreuses multiples des os du crâne. Leçon du 25 novembre 1933 (*Journal des Praticiens*, 30 décembre 1933 et 6 janvier 1934).

Ph. Pagniez, F. Coste et A. Ravina. — Leucémie myéloïde traitée avec succès par l'irradiation et compliquée secondairement de chlorome (*Annales de Médecine*, 1924, p. 416).

Paviot et Gallois. — De la véritable nature du « chloroma » (Comptes rendus de la Société de Biologie, 1896, p. 919).

P. Perazzi. — Un caso di chloroma (*La Pediatria*, 1928, p. 486).

Pissavy et Richet fils. — Étude clinique, hématologique et anatomique d'un cas de chlorome atypique (*Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1912, p. 248).

A. Polac. — Contribution à l'étude du chlorome (*Bulletins de la Société de Pédiatrie de Jasi*, 1930, N° 1, p. 42).

H. Quincke. — Zur Kenntnis der hämatologischen Verhältnisse bei einigen seltenen Erkrankungen (*Deutsche Médizinische Wochenschrift*, 1929, p. 1124).

M. Ravot. — Étude sur le chlorome (Thèse de Lille, 1908).

Von Recklinghausen. — Ueber Chlorome (*Tageblatt versammelter deutscher Naturforscher und Aertze*, Strassburg, 1885, p. 421).

H. Ribbert. — Ueber das Myelom (*Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*, 1904, p. 337).

Rieux. — Hématologie physiologique (*Traité d'Hématologie clinique*, 1927, p. 63).

Rosenblatt und Riesel. — Chlorom (*Deutsches Archiv für klinische Medizin*, décembre 1901).

M. B. Rosenblum und M. A. Lebedewa. — Zwei Fälle von akutem myeloblastischem Chlorom (*Folia haematologica*, 1930, Bd. 41, p. 255).

Roussy et Wolf. — Sarcomes du tissu hémo-lymphopoïétique *Nouveau Traité de médecine*, 1922, fasc. V, *Le Cancer*, p. 524).)

L. Sabatini. — Contributo allo studio del cloroma (*Rhinascenza Medica*, 1926, p. 5).

S. Saltykow. — Beitrag zur Keuntnis des Myeloms (*Virchows Archiv*, 1903, Bd. 173, p. 531).

E. Stransky. — Die Leukämie un Sänghigsalter (*Die klinische Hämatologie des Kindesalters*, 1928, p. 268).

C. Toglia. — Su di un caso di cloroma (*Rinascenza Medica* 1930, p. 500).

V. Tramontano. — Contributo allo studio del cloroma (*Gazz. internaz. med. chir.*, 1928, p. 61).

G. Volpe. — Su di un caso di cloroma (*La Pediatria*, 1932, p. 1165).

A. Volpe et N. L. Bloise. — Lymphosarcomes abdominaux avec des métastases cranio-faciales. Masque chloromateux (*Archives de Médecine des Enfants*, 1927, p. 73).

A. H. Washburn. — Chloroma : Report of case with recovery following roentgenotherapy, with review of the litterature (*American Journal of Diseases of Children*, 1930, p. 330).

P. E. Weil. — Pathologie de la moelle osseuse (*Nouveau Traité de Médecine*, 1927, fasc. IX, p. 533).

P. E. Weil et M. Bloch. — Cancers des organes hématopoïétiques (*Précis de Pathologie médicale*, 1926, t. V, p. 187).

P. E. Weil et P. Isch-Wall. — Un cas d'anémie rapidement mortelle avec apparition de tumeurs osseuses, pouvant être considéré comme chlorome (*Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1930, p. 1237).

P. E. Weil, P. Isch-Wall et Bertrand. — Un cas de chlorome avec leucémie aiguë (*Bull. et Mém. de la Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1930, p. 1231).

E. Zeiss. — Ein Fall von Chlorom (*Zeitschfit für Angenheilkunde* 1928, Bd. 62, p. 373).

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos 8
Introduction 10
Observations 12
Etude clinique et hématologique 24
Historique et Pathogénie 24
Etiologie 28
Symptomatologie 31
Hématologie 38
Anatomie pathologique 42
Evolution. Pronostic. Traitement 48
Diagnostic 49
Conclusions 52
Bibliographie 55

SAINT-AMAND, CHER. — IMPR. R. BUSSIÈRE. — 20-I-1934.